

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili
Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili:
Ogni compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa masticabile contiene 4,8 mg di aspartame (E951) e 0,45 mg di sodio.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili:
Ogni compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast
Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa masticabile contiene 6 mg di aspartame (E951) e 0,57 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili.
Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili
Compresse di colore rosa, ovali, biconvesse di 11,0 x 8,0 mm con inciso "M4" su un lato.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili
Compresse di colore rosa, rotonde, biconvesse di 9,6 mm con inciso "M5" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Zentiva è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma persistente da lieve a moderata che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata di azione assunti "al bisogno" non forniscono un adeguato controllo clinico dell'asma.

Montelukast Zentiva può anche essere un'opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio per pazienti con asma persistente lieve che non hanno una recente storia di attacchi d'asma gravi che hanno richiesto l'assunzione di corticosteroidi orali, e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Zentiva è anche indicato nella profilassi dell'asma per pazienti nei quali la broncocostrizione da esercizio fisico è la componente predominante.

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili
Montelukast Zentiva è indicato per i pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili
Montelukast Zentiva è indicato per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili

Questo medicinale va somministrato a bambini sotto la supervisione di un adulto. La dose raccomandata per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno da prendere alla sera. Se assunto in corrispondenza del pasto, Montelukast Zentiva deve essere assunto un'ora prima oppure due ore dopo il pasto. In questo gruppo di età di pazienti non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili

La dose raccomandata per i pazienti dai 6 ai 14 anni di età è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno da assumere alla sera. Se assunto in corrispondenza del pasto, Montelukast Zentiva deve essere assunto un'ora prima dei pasti o 2 ore dopo i pasti. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in questo gruppo di età di pazienti.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Montelukast Zentiva sui parametri di controllo dell'asma si ha entro un giorno. I pazienti devono essere adeguatamente informati sull'importanza di continuare a prendere Montelukast Zentiva anche se la loro asma è sotto controllo così come durante il periodo in cui vi è un peggioramento dell'asma.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale, o con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati sui pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Il dosaggio nei pazienti maschi e femmine è per entrambi lo stesso.

Montelukast Zentiva come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio per l'asma persistente lieve

Montelukast non è raccomandato in monoterapia in pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio per bambini con asma persistente lieve deve essere considerato solo per pazienti senza una recente storia di attacchi d'asma gravi che hanno richiesto l'uso di corticosteroidi orali e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.1).

L'asma persistente è definita lieve quando i sintomi asmatici si verificano più di una volta alla settimana ma meno di una volta al giorno, i sintomi notturni si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta alla settimana, con una funzione polmonare normale tra gli episodi. Se al follow-up (solitamente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Montelukast Zentiva come profilassi dell'asma in pazienti tra 2 e 5 anni di età nei quali la componente predominante è la broncocostrizione da esercizio fisico

In pazienti tra 2 e 5 anni di età, la broncocostrizione da esercizio fisico può essere la manifestazione predominante dell'asma persistente che richiede trattamento con corticosteroidi inalatori. I pazienti devono essere valutati dopo 2 - 4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente deve essere presa in considerazione una terapia addizionale o differente.

Terapia con Montelukast Zentiva in relazione ad altri trattamenti per l'asma

Quando il trattamento con Montelukast Zentiva è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori, Montelukast Zentiva non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse rivestite con film da 10 mg sono disponibili per gli adulti e adolescenti dai 15 anni di età e oltre.

Popolazione pediatrica

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili

Non somministrare Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore ai 2 anni. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita.

Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per i pazienti pediatrici da 6 ai 14 anni di età.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili

Non somministrare Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore ai 6 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili nei bambini al di sotto dei 6 anni di età non è stata stabilita.

Compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere masticate prima di essere deglutite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere avvisati di non usare mai montelukast per via orale per il trattamento degli attacchi d'asma acuti e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Se si verifica un attacco acuto deve essere usato un β agonista a breve durata di azione per via inalatoria. I pazienti devono consultare il loro medico il prima possibile se necessitano di più inalazioni del normale di β -agonisti a breve durata di azione.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

Non ci sono dati che dimostrano che i corticosteroidi per via orale possono essere ridotti quando viene somministrato in concomitanza montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con agenti antiasma, incluso montelukast, possono presentare eosinofilia sistemica che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche di una vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione che è spesso trattata con terapia corticosteroidica sistemica.

Questi casi, sono stati, qualche volta, associati alla riduzione o l'interruzione della terapia corticosteroidica orale. Anche se non è stata stabilita una relazione di causalità con gli antagonisti del recettore per i leucotrieni, i medici devono monitorare i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si possono presentare nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e il loro regime terapeutico riconsiderato.

Il trattamento con montelukast non modifica la necessità del paziente con asma aspirina-sensibile di evitare di prendere aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Zentiva.

Eccipienti

Montelukast Zentiva contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Questa sostanza può essere dannosa per le persone con fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altre terapie abitualmente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma.

In studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8, e 2C9 usare cautela, specialmente nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8, e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbital e la rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede, pertanto, che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e in misura significativa minore del 2C9 e 3A4. In uno studio d'interazione farmacologica che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP 2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica al montelukast di 4,4 volte. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio del montelukast se co-somministrato con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole di un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (come trimetoprim) non sono previste. La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, ha avuto come risultato un aumento non significativo dell'esposizione sistemica al montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (es. difetti degli arti) raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Montelukast non ha o ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato nei seguenti studi clinici in pazienti con asma persistente come di seguito indicato:

- 10 mg compresse rivestite con film in approssimativamente 4.000 pazienti adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su,
- 5 mg compresse masticabili in approssimativamente 1.750 pazienti pediatrici tra i 6 e 14 anni di età e
- 4 mg compresse masticabili in 851 pazienti pediatrici tra i 2 e 5 anni di età.

Montelukast è stato valutato in studi clinici in pazienti con asma intermittente come di seguito indicato:

- 4 mg compresse masticabili in 1.038 pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse da farmaco negli studi clinici erano riportate comunemente (da >1/100 a <1/10) in pazienti trattati con montelukast con un'incidenza maggiore rispetto a quelli trattati con placebo.

| Classificazione per sistemi e organi | Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in su (due studi di 12 settimane n=795) | Pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età (uno studio di 8 settimane n=201) (due studi di 56 settimane n=615) | Pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età (uno studio di 12 settimane n=461) (uno studio di 48 settimane n=278) |
|--|---|---|--|
| Patologie del sistema nervoso | Mal di testa | Mal di testa | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | | Dolore addominale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Sete |

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su un numero limitato di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni di età, il profilo di sicurezza non è cambiato.

Complessivamente sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici tra 2 e 5 anni di età per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più.

Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza non è cambiato con il trattamento prolungato.

Elenco in tabella delle reazioni avverse. Le reazioni avverse segnalate nell'uso post-marketing, classificate per sistemi e organi e per reazioni avverse specifiche, sono elencate nella tabella sotto riportata. Le categorie di frequenza sono state definite sulla base di studi clinici rilevanti.

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse | Categoria della frequenza |
|---|--|----------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni delle vie respiratorie superiori ¹ | Molto comune |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Aumentata tendenza al sanguinamento | Raro |
| | Trombocitopenia | Molto raro |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi | Non comune |
| | Infiltrazione eosinofila epatica | Molto raro |
| Disturbi psichiatrici | Sogni anomali, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione, incluso comportamento aggressivo, o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore ²) | Non comune |
| | Disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, tic | Raro |
| | Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidario (suicidalità), sintomi ossessivo-compulsivi, disfemia | Molto raro |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni | Non comune |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | Raro |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Epistassi | Non comune |
| | Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare | Molto raro |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea ³ , nausea ³ , vomito ³ | Comune |
| | Bocca secca, dispepsia | Non comune |
| Patologie epatobiliari | Livelli elevati di transaminasi seriche (ALT, AST) | Comune |
| | Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico misto) | Molto raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea ³ | Comune |
| | Ecchimosi, orticaria, prurito | Non comune |
| | Angioedema | Raro |
| | Eritema nodoso, eritema multiforme | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari | Non comune |
| Patologie renali e urinarie | Enuresi nei bambini | Non comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia ³ | Comune |
| | Astenia/affaticamento, malessere, edema | Non comune |

Categoria della frequenza: definita per ciascuna reazione avversa per l'incidenza riportata nei dati base degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

¹ Queste esperienze di eventi avversi, segnalati come molto comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono state segnalate come molto comuni anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

² Categoria della frequenza: Raro.

³ Queste esperienze di eventi avversi, segnalati come comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono state segnalate come comuni anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno a pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno a pazienti per circa 1 settimana senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi

Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Gestione

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, antagonisti dei recettori dei leucotrieni.

Codice ATC: R03D C03

Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da diverse cellule incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT) che si trovano nelle vie respiratorie umane dove provocano diversi effetti, che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo per via orale che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁.

In studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un β -agonista è risultato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della

broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo sanguigno periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi negli adulti di confronto con placebo, è stato dimostrato che montelukast 10 mg una volta al giorno migliora significativamente il FEV1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β -agonisti (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%).

Il miglioramento del punteggio dei sintomi asmatici diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV1: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di β -agonisti: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV1: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β -agonisti: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e i sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di β -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di β -agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio controllato verso placebo in pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età che avevano un'asma intermittente ma non persistente, montelukast è stato somministrato per un periodo di 12 mesi con un regime terapeutico di 4 mg una volta al giorno o come una serie di cicli di trattamento della durata di 12 giorni nei quali il trattamento veniva iniziato nel momento in cui si presentava un attacco di asma intermittente. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo nel numero di episodi di asma che si conclude con un attacco d'asma, definita come un episodio che ha richiesto cure mediche come una visita non programmata del medico o pronto soccorso o ricorso all'ospedale o trattamento con corticosteroidi per via orale, endovena, intramuscolo.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV1 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFr antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei β -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9) ma all'interno del limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il FEV1 è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV1 fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio della percentuale attesa di FEV1 rispetto al basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV1 dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β -agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β -agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV1: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (riduzione massima del FEV1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV1: 8,55% vs -1,74% e riduzione dell'uso totale di β -agonisti rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto

3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto *standard*. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto *standard*.

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta dopo 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 L. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è l'enzima principale nel metabolismo del montelukast. In aggiunta il CYP 3A4 e 2C9 possono dare un contributo minore, anche se l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, ha dimostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in soggetti sani che ricevono 10 mg al giorno di montelukast. Sulla base dei risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la *clearance* plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani o in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico.

Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico).

In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è

stata osservata una lieve riduzione del peso dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo è stato visto che montelukast, a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte sulla base dell'esposizione sistemica) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno né oncogeno nei test *in vitro* ed *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460i)

Mannitolo (E421)

Crospovidone (Tipo B)

Ferro ossido rosso (E172)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Edetato disodico (E386)

Aroma ciliegia

Aspartame (E951)

Talco (E553b)

Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Montelukast Zentiva 4 mg compresse masticabili:

Blister: Nylon/Alu/PVC-Alluminio 20, 28, 50, 100 +10 (campione) compresse

Flaconi HDPE): 20, 28, 50, 100 +10 (campione) compresse.

Montelukast Zentiva 5 mg compresse masticabili:

Blister Nylon/Alu/PVC-Alluminio: 20, 28, 30, 50, 90, 100 + 10 (campione) compresse.

Flacone HDPE: 20, 28, 30, 50, 90, 100 + 10 (campione) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/b
20158 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041855014 – “4 mg compresse masticabili” 20 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855026 – “4 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855038 – “4 mg compresse masticabili” 50 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855040 – “4 mg compresse masticabili” 100 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855053 – “4 mg compresse masticabili” 20 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855065 – “4 mg compresse masticabili” 28 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855077 – “4 mg compresse masticabili” 50 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855089 – “4 mg compresse masticabili” 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041855091 – “5 mg compresse masticabili” 20 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855103 – “5 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855115 – “5 mg compresse masticabili” 30 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855127 – “5 mg compresse masticabili” 50 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855139 – “5 mg compresse masticabili” 90 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855141 – “5 mg compresse masticabili” 100 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855154 – “5 mg compresse masticabili” 20 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855166 – “5 mg compresse masticabili” 28 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855178 – “5 mg compresse masticabili” 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855180 – “5 mg compresse masticabili” 50 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855192 – “5 mg compresse masticabili” 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855204 – “5 mg compresse masticabili” 100 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13.07. 2012 / Rinnovo: 01.03.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Zentiva 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene montelukast sodico, equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lattosio monoidrato e un massimo di 0,96 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore beige, rotonde, biconvesse con un diametro di 8,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Zentiva è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma persistente, da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata di azione assunti "al bisogno" non forniscono un adeguato controllo clinico dell'asma.

Nei pazienti per i quali Montelukast Zentiva è indicato nel trattamento dell'asma, Montelukast Zentiva può fornire sollievo anche per i sintomi della rinite allergica stagionale.

Montelukast Zentiva è anche indicato nella profilassi dell'asma nella quale la broncocostrizione indotta da esercizio fisico è la componente predominante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su con asma, o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è di una compressa da 10 mg al giorno da prendere alla sera.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Montelukast Zentiva sui parametri di controllo dell'asma si ha entro un giorno. Montelukast Zentiva può essere preso con o senza cibo.

I pazienti devono essere adeguatamente informati sull'importanza di continuare a prendere Montelukast Zentiva anche se la loro asma è sotto controllo così come durante il periodo in cui vi è un peggioramento dell'asma. Montelukast Zentiva non deve essere usato in associazione con altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo, montelukast.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, o con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati sui pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Il dosaggio è lo stesso nei pazienti di sesso maschile e di sesso femminile.

Terapia con Montelukast Zentiva in relazione ad altri trattamenti per l'asma
Montelukast Zentiva può essere aggiunto al regime di trattamento già in corso.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il trattamento con Montelukast Zentiva può essere usato come terapia aggiuntiva nei pazienti per i quali l'uso dei corticosteroidi per via inalatoria in aggiunta a beta-agonisti a breve durata di azione "al bisogno", non forniscono un adeguato controllo clinico.

Montelukast Zentiva non deve essere bruscamente sostituito ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

Non somministrare Montelukast Zentiva 10 mg compresse rivestite con film a bambini con meno di 15 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Zentiva 10 mg compresse rivestite con film non è stata stabilita nei bambini di età inferiore ai 15 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere avvisati di non usare mai montelukast per via orale per il trattamento degli attacchi d'asma acuti e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Se si verifica un attacco acuto deve essere usato un β -agonista a breve durata di azione per via inalatoria. I pazienti devono consultare il loro medico il prima possibile se necessitano di più inalazioni rispetto alla norma di β -agonisti a breve durata di azione.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

Non ci sono dati che dimostrano che i corticosteroidi per via orale possono essere ridotti quando viene somministrato in concomitanza montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con agenti antiasma, incluso montelukast, possono presentare eosinofilia sistemica che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche di una vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione che è spesso trattata con terapia corticosteroidica sistemica.

Questi casi sono stati associati, qualche volta, alla riduzione o interruzione della terapia corticosteroidica orale. Anche se una relazione di causalità con gli antagonisti del recettore dei leucotrieni non è stata stabilita, i medici devono monitorare i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia. Pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e il loro regime terapeutico riconsiderato.

Il trattamento con montelukast non modifica la necessità del paziente con asma aspirina-sensibile di evitare di prendere aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici

devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Zentiva.

Eccipienti

Montelukast Zentiva contiene lattosio monoidrato. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altre terapie abitualmente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma.

In studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3[°]4, 2C8 e 2C9 usare cautela, specialmente nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3[°]4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbital e la rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Pertanto non si può affermare che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e in misura significativa minore del 2C9 e 3[°]4. In uno studio d'interazione farmacologica che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP 2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica al montelukast di 4,4 volte. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio del montelukast se co-somministrato con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole di un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (come trimetoprim) non sono previste. La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3[°]4, ha avuto come risultato un aumento non significativo dell'esposizione sistemica al montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (es. difetti degli arti) raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/ metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Montelukast non ha o ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia sono stati riportati sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato nei seguenti studi clinici come di seguito indicato:

- 10 mg compresse rivestite con film in approssimativamente 4.000 pazienti adulti e adolescenti asmatici dai 15 anni di età in su.
- 10 mg compresse rivestite con film in approssimativamente 400 pazienti adulti e adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale dai 15 anni di età in su.
- 5 mg compresse masticabili in approssimativamente 1.750 pazienti pediatrici asmatici tra i 6 e 14 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse da farmaco negli studi clinici erano riportate comunemente (da $>1/100$ a $<1/10$) in pazienti asmatici trattati con montelukast con un'incidenza maggiore rispetto a quelli trattati con placebo:

| Classificazione per sistemi e organi | Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in su (due studi di 12 settimane n=795) | Pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età (uno studio di 8 settimane n=201) (due studi di 56 settimane n=615) |
|--------------------------------------|---|---|
| Patologie del sistema nervoso | Mal di testa | Mal di testa |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | |

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su un numero limitato di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni di età, il profilo di sicurezza non è cambiato.

Elenco in tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing, classificate per sistemi e organi e per termine specifico della reazione avversa, sono elencate nella tabella sotto riportata. Le categorie di frequenza sono state definite sulla base di studi clinici rilevanti.

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse | Categoria della frequenza |
|--|---|---------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni delle vie respiratorie superiori ¹ | Molto comune |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Aumentata tendenza al sanguinamento | Raro |
| | Trombocitopenia | Molto raro |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi | Non comune |
| | Infiltrazione eosinofila epatica | Molto raro |

| | | |
|---|---|------------|
| Disturbi psichiatrici | Sogni anomali, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione inclusi comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequisitezza, tremore ²) | Non comune |
| | Disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, tic | Raro |
| | Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidario (suicidalità), sintomi ossessivo-compulsivi, disfemia | Molto raro |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni | Non comune |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | Raro |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Epistassi | Non comune |
| | Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare | Molto raro |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea ³ , nausea ³ , vomito ³ | Comune |
| | Bocca secca, dispepsia | Non comune |
| Patologie epatobiliari | Livelli elevati di transaminasi sieriche (ALT, AST) | Comune |
| | Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare, danno epatico misto) | Molto raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea ³ | Comune |
| | Ecchimosi, orticaria, prurito, | Non comune |
| | Angioedema | Raro |
| | Eritema nodoso, eritema multiforme | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari | Non comune |
| Patologie renali e urinarie | Enuresi nei bambini | Non comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia ³ | Comune |
| | Astenia/affaticamento, malessere, edema | Non comune |

Categoria della frequenza: definita per ciascuna reazione avversa per l'incidenza riportata nei data base degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

¹ Queste esperienze di eventi avversi, segnalati come molto comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono state segnalate come molto comuni anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

² Categoria della frequenza: Raro.

³ Queste esperienze di eventi avversi, segnalati come comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono state segnalate come comuni anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno a pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno a pazienti per circa 1 settimana senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi

Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Gestione

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, antagonisti dei recettori dei leucotrieni.

Codice ATC: R03D C03

Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da diverse cellule incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT). Il recettore per CysLT tipo 1 (CysLT₁) si trova nelle vie aeree umane (incluse le cellule muscolari lisce e i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule pro infiammatorie (inclusi gli eosinofili e alcuni tipi di cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati alla patofisiologia dell'asma e della rinite allergica.

Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni includono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT sono liberati dalla mucosa nasale in seguito all'esposizione all'allergene, sia durante la fase precoce che tardiva delle

reazioni e sono associati ai sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con CysLT ha mostrato di aumentare la resistenza delle vie aeree e i sintomi di ostruzione nasale.

Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo per via orale che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. In studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un β -agonista si è sommato a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo sanguigno periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi negli adulti di confronto con placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β -agonisti (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%).

Il miglioramento del punteggio dei sintomi asmatici diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di β -agonisti: -8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β -agonisti: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

E' stato condotto uno studio clinico per valutare montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale in pazienti asmatici adulti e adolescenti dai 15 anni di età ed oltre con concomitante rinite allergica stagionale. In questo studio, montelukast 10 mg compresse, somministrato una volta al giorno, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio *Daily Rhinitis Symptoms*, confrontato con placebo. Il punteggio *Daily Rhinitis Symptoms* è la media dei punteggi *Day-time Nasal Symptoms* (media della congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e *Nighttime Symptoms score* (media della congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi, e punteggio dei risvegli notturni). La valutazione globale della rinite allergica secondo il giudizio dei pazienti e del medico era significativamente migliorata rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non era un obiettivo primario in questo studio.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei β -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata

di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV1: 8,55% vs -1,74% e riduzione dell'uso totale di β -agonisti rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 L. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è l'enzima principale nel metabolismo del montelukast. In aggiunta il CYP 3^o4 e 2C9 possono dare un contributo minore, anche se l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3^o4, ha dimostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in soggetti sani che ricevono 10 mg al giorno di montelukast.

Sulla base dei risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3^o4, 2C9, 1^o2, 2^o6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la *clearance* plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di

farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 – 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico.

Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo è stato visto che montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte sulla base dell'esposizione sistemica) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno né oncogeno nei test *in vitro* ed *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Edetato disodico
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliſter Nylon/Alu/PVC-Alluminio: 20, 28, 30, 50, 90 e 100 + 10 (campione) compresse.

Flacone HDPE: 20, 28, 30, 50, 90 e 100 + 10 (campione) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/b
20158 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041855216 – “10 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855228 – “10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855230 – “10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855242 – “10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855255 – “10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855267 – “10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041855279 – “10 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855281 – “10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855293 – “10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855305 – “10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855317 – “10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister NY/AL/PVC/AL
AIC n. 041855329 – “10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister NY/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13.07. 2012 / Rinnovo: 01.03.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO